

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

No 115

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Oscar MOÏSE

Né le 25 juillet 1906, à Iassy (Roumanie)

SUR LA
RARETÉ DE LA LITHIASSE BILIAIRE
CHEZ LES GRANDS ÉTHYLIQUES
AVEC CIRRHOSE DU FOIE

QUELQUES CONSIDÉRATIONS
SUR LA
PRESSION ARTÉRIELLE DES CIRRHOTIQUES

Président : M. CH. ACHARD, professeur

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

No —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Oscar MOÏSE

Né le 25 juillet 1906, à Iassy (Roumanie)

SUR LA

RARETÉ DE LA LITHIASE BILIAIRE
CHEZ LES GRANDS ÉTHYLIQUES
AVEC CIRRHOSE DU FOIE

QUELQUES CONSIDÉRATIONS

SUR LA

PRESSION ARTÉRIELLE DES CIRRHOTIQUES

Président : M. CH. ACHARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^e, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHIARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT. . . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale;
 DOGNON. . . . Physique.
 DONZELOT. . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER. . . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique.
 HUTINEL. . . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MILLOT Histologie
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHET. Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY. Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE. Histologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique.
 LEROUX. . . . Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . . Histologie.
 ZIMMERN Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . Clinique médicale.
CHIRAY. . . Clinique médicale.
DEBRÉ. . . Clinique médicale.
DUVOIR. . . Clinique médicale.
FIESSINGER. Clinique médicale.
LAIGNEL-LEVASTINE. Clinique médicale.
BASSET. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
MATHIEU. . . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT. . . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . Clinique chirurgicale.
LÉVY-SOLAL. Clinique obstétricale.
METZGER. . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALL.		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de ma profonde
affection et de ma reconnaissance.*

A MA SŒUR, A MON FRÈRE

AUX MIENS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR C. ACHARD

Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie des Sciences
Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur de présider cette
thèse.*

Respectueux hommage.

A NOTRE MAÎTRE

M. LE DOCTEUR H. DUFOUR

Médecin de l'Hôpital Broussais

*Qui nous a accueilli dans son service
et nous a inspiré ce travail.*

Hommage de respectueuse gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

SUR LA RARETÉ DE LA LITHIASE BILIAIRE CHEZ LES GRANDS ÉTHYLIQUES AVEC CIRRHOSE DU FOIE

INTRODUCTION

L'alcoolisme chronique et ses manifestations cliniques ont été souvent étudiés par différents auteurs. Ils sont arrivés à établir des relations de cause à effet entre l'intoxication chronique par l'alcool et toute une série de manifestations pathologiques. Parmi ces manifestations de l'alcoolisme chronique, la cirrhose du foie tient le premier rang.

Dans le service de notre maître le D^r Dufour, nous avons eu l'occasion d'observer plusieurs cas de cirrhose du foie, dont l'étiologie éthylique était évidente. Nous avons pu faire l'autopsie de quelques-uns de ces cirrhotiques et nous avons remarqué l'absence presque constante des calculs biliaires dans la vésicule de ces malades.

Dans le travail que nous présentons, nous avons limité nos recherches à l'étude des seuls calculs cholestériniques, de beaucoup les plus importants pour

nous, par leur fréquence et par leur pathogénie, et nous avons laissé complètement de côté les calculs pigmentaires.

Le D^r Dufour, dans sa communication faite à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, le 16 mars 1931, avait signalé l'absence de calculs biliaires chez les cirrhotiques alcooliques. « J'ai procédé à un grand nombre d'autopsies de cirrhoses alcooliques du foie, dans mon service de l'hôpital Broussais.

J'ai d'autre part recherché systématiquement la présence de calculs dans la vésicule biliaire chez tous les malades autopsiés, ayant succombé à une maladie quelconque. Les résultats de mes recherches ont attiré mon attention sur l'absence de calculs biliaires dans la vésicule des cirrhotiques, des grands éthyliques, et sur l'absence de coliques hépatiques dans les antécédents des malades, grands éthyliques ou cirrhotiques soumis à mon observation ».

En effet, en dehors des cas de cirrhose éthylique qui ont pu être vérifiés par l'autopsie, nous avons pu examiner toute une série de malades qui présentaient un tableau clinique de cirrhose alcoolique du foie et qui sont sortis du service après un séjour plus ou moins long.

Ces malades, nous les avons minutieusement interrogés et nous n'avons jamais pu trouver dans leurs antécédents ni la notion, ni la symptomatologie de la colique hépatique.

C'est à la suite de ces constatations cliniques et nécropsiques, et sous l'impulsion de notre maître le

D^r Dufour, dans son beau service de l'hôpital Broussais, que nous avons entrepris cette étude sur la fréquence de la lithiase biliaire au cours des cirrhoses alcooliques du foie.

Nous saisissons cette occasion pour remercier M. le D^r Dufour pour l'extrême bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner pendant le temps que nous avons passé dans son service. Nous le prions de recevoir ici l'assurance de notre entier dévouement.

A la fin de cette étude nous avons ajouté un chapitre sur la pression artérielle de ces malades cirrhotiques alcooliques, pression que nous avons trouvée souvent abaissée

HISTORIQUE. STATISTIQUES ÉTRANGÈRES

Au début de ce travail nous avons recherché dans les travaux des classiques français si une remarque ou une observation signalant la rareté des calculs biliaires chez les cirrhotiques alcooliques a été faite. Nous n'avons trouvé rien de pareil. De même dans les travaux plus récents, en dehors de la communication faite par le Dr Dufour à la Société des Hôpitaux de Paris et d'une note à la fin d'un article du Dr Brulé et Barbat paru dans la *Presse médicale* du 26 décembre 1931, nous n'avons rien trouvé sur ce sujet.

Mais en cherchant parmi les travaux des auteurs anglais et américains, nous nous sommes aperçus que des constatations semblables aux nôtres ont été faites. Le Dr Th. Leary dans son article *The therapeutic value of Alcohol* publié le 30 juillet 1931 dans *The New England Journal of Medicine* dit avoir pu étudier une collection personnelle appartenant au Dr Franck Mallory. Cette statistique porte sur 237 cas de cirrhose alcoolique du foie, et date d'avant 1927. Sur ces 237 cas de cirrhose, l'auteur ne

trouve des calculs biliaires que dans 9 cas, soit 3,8%.

Dans une autre statistique appartenant cette fois-ci au Dr Th. Leary lui-même, on trouve sur 315 cas d'alcoolisme chez des individus de 30 à 70 ans, dont l'autopsie a été faite ces dernières années, seulement 11 cas avec des calculs biliaires, soit 3,5 %. Il faut mentionner que dans 4 de ces 11 cas, les calculs étaient formées de bilirubine et de chaux et non pas de cholestérol.

Une constatation intéressante résulte de l'étude comparative faite par le Dr Leary sur les statistiques anglaises et américaines concernant la fréquence de la lithiase biliaire chez les diabétiques

D'après les auteurs américains, Warren, Wilder et Joslin, la fréquence de la lithiase biliaire chez les diabétiques serait grande. Warren trouve sur 300 cas de diabétiques qui ont été autopsiés 22 % ayant des calculs biliaires. Wilder trouve sur 58 autopsies de diabétiques 28 % ayant des calculs biliaires.

Ces deux statistiques concernent des diabétiques de tout âge.

Joslin dans sa statistique de 49 autopsies de diabétiques âgés de plus de 25 ans, trouve 31 % ayant des calculs biliaires.

Contrairement aux auteurs américains, les auteurs anglais trouvent la lithiase biliaire assez rare chez les diabétiques.

Windle dans une statistique datant de 1883 trouve un seul cas de calcul biliaire chez 250 diabétiques, soit 0,45 %.

Williamson dans une statistique de 1898, trouve aussi un seul cas de calcul biliaire chez 142 diabétiques.

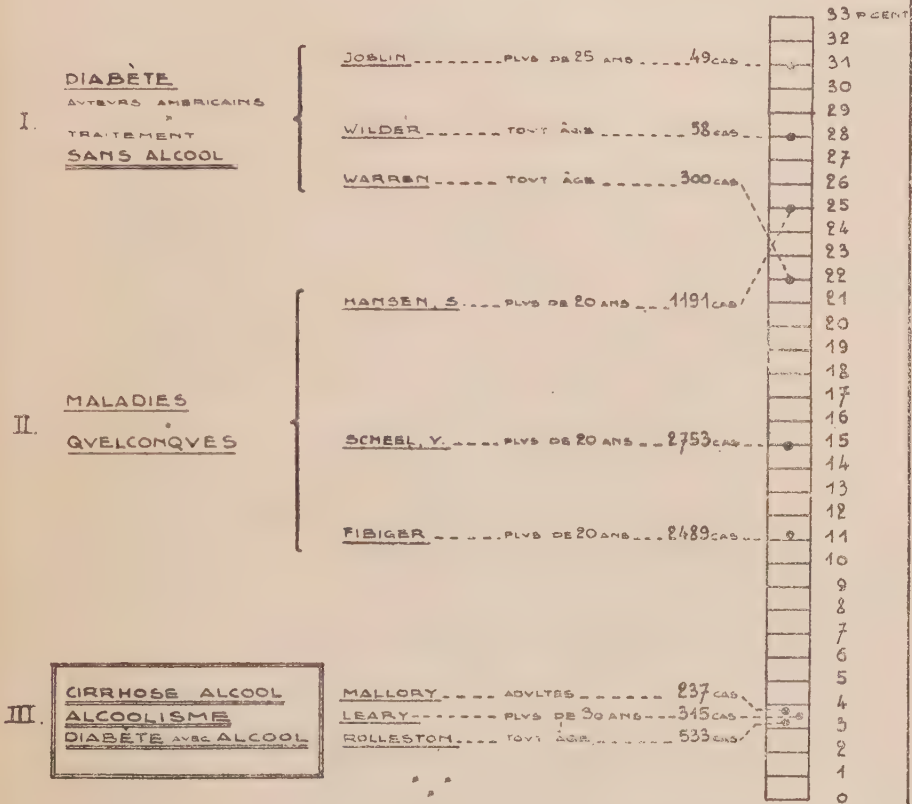
Rolleston dans sa statistique de 1896 portant sur 362 cas de diabétiques ne trouve que deux fois des calculs biliaires, soit 0,55 %. Une autre statistique faite plus tard par le même auteur sur 171 diabétiques, trouve 17 cas avec calculs biliaires.

En faisant le tout, la statistique de Rolleston porte sur 533 cas de diabète, chez lesquels on a trouvé 19 fois des calculs, soit 3,6 %.

Pour expliquer cette différence qui existe entre les statistiques anglaises et américaines, l'auteur remarque entre autres, que les statistiques anglaises datent depuis très longtemps, d'une période qui est antérieure à la découverte de l'insuline par Banting et Best, période dans laquelle on peut présumer que l'alcool entrainait dans le traitement du diabète, tandis que les statistiques américaines se rapportent à une période plus récente, période dans laquelle l'alcool était presque exclu du traitement des diabétiques.

Des statistiques des auteurs américains, de celle de Franck Mallory qui trouve 3,8 % de calculs biliaires chez 237 cirrhotiques alcooliques, et de celle de Th. Leary, qui trouve 3,5 % de calculs biliaires sur 315 cas d'alcoolisme, de même que des observations faites par notre maître le Dr Dufour, pendant de nombreuses années à l'hôpital Broussais, on peut déduire que la lithiase biliaire est rare chez les

LE POURCENTAGE DES CALCULS BILIAIRES
TROUVE A L'AUTOPSIE DES INDIVIDUS MORTS DES MA-
-LADIES DIFFERENTES.



I. POURCENTAGE DES CALCULS BILIAIRES DANS LES STATISTIQUES AMERICAINES RECENTES, CONCERNANT DES DIABETIQUES DONT LE TRAITEMENT NE COMPORTAIT PAS D'ALCOOL

II. POURCENTAGE DES CALCULS BILIAIRES DANS LES MALADIES QUELCONQUES

III. POURCENTAGE DES CALCULS BILIAIRES DANS LES CIRRHOSIS ALCOOLIQUES DANS L'ALCOOLISME CHRONIQUE ET DANS LE DIABETE DONT LE TRAITEMENT COMPORTAIT DE L'ALCOOL

alcooliques. Pour F. Mallory et Th. Leary, son pourcentage ne s'élève guère au-dessus de 4.

Pour mieux saisir la valeur de ce chiffre, nous avons étudié des statistiques concernant la fréquence de la lithiase biliaire chez des individus décédés des maladies quelconques.

La statistique de Victor Scheel faite à l'hôpital municipal de Copenhague de 1907 à 1910 et portant sur 2753 autopsies des individus de plus de 20 ans, trouve des calculs dans la vésicule biliaire dans 406 cas, soit 15 %.

La statistique de Svend Hansen, qui a été faite sur 1191 autopsies d'individus de plus de 20 ans, indique une proportion de 25 %.

Enfin la statistique de Fibiger faite à l'Institut d'Anatomie pathologique de Copenhague du 1^{er} septembre 1910 au 31 décembre 1921, sur 2498 autopsies de sujets de plus de 20 ans, donne 280 observations avec des calculs biliaires, soit 11,2 %.

On voit donc que la proportion des malades ayant des calculs biliaires est beaucoup plus faible parmi les cirrhotiques alcooliques que parmi les autres malades, en d'autres termes, que la lithiase biliaire est relativement rare au cours des cirrhoses alcooliques du foie.

Nous allons maintenant chercher de trouver une explication à cette constatation clinique, c'est-à-dire trouver une relation entre l'état d'alcoolisme chronique avec cirrhose du foie, et l'absence des calculs dans la vésicule biliaire de ces malades.

PATHOGÉNIE

Les travaux de Chauffard et ses élèves ont établi la relation de la lithiasie biliaire avec l'hypercholestérolémie. Les analyses de Grigaut, celles de Flandin, ont montré que le cholestérol se trouve en excès dans le sang des lithiasiques. Au lieu de 1 gr. 60 p. 1.000 qui est la moyenne normale, Flandin trouve plus de 2 grammes, et dix fois même, le taux du cholestérol atteignait de 3 à 10 grammes.

Puisque souvent les lithiasiques sont des hypercholestérolémiques, nous nous sommes demandés si une diminution du cholestérol sanguin chez les malades atteints de cirrhose alcoolique du foie, ne pourra pas expliquer dans une certaine mesure la rareté des calculs biliaires observée chez eux.

Mais avant de vérifier cette hypothèse par notre statistique personnelle, nous allons passer en revue les diverses origines du cholestérol sanguin, et étudier les conditions physiologiques et pathologiques qui influent sur son taux.

Le cholestérol existe normalement dans le sang. Il a été reconnu pour la première fois par Denis, Lecame, Jugert et Hoppe Seyler. Eberhard Hepner a été un des premiers à le doser dans le sang.

Son origine cérébrale est la plus anciennement connue. Il semble bien que le cholestérol provienne, au moins en partie, de la désintégration des éléments nerveux. Il n'est pas douteux que la tension intellectuelle continue, les émotions violentes et répétées jouent un rôle dans la production de la lithiase biliaire.

Le cholestérol provient aussi des aliments, en particulier du jaune d'œuf, de la cervelle... Expérimentalement les dosages de Goodman, de Grigaut et Lhuillier, ceux de Bacmeister et Henes ont montré que l'augmentation du cholestérol dans l'alimentation était suivie de l'élévation du chiffre de la cholestérolémie. De même les expériences de S. Hansen ont établi que, si on nourrit un lapin avec une alimentation riche en cholestérol, le taux du cholestérol biliaire augmente, si bien que ce produit se précipite dans la vésicule, sous forme de cristaux isolés ou conglomerés.

Mais d'après Chauffard, Guy Laroche, Grigaut et Mulon, la fonction cholestérinogène est surtout dévolue au corps jaune de l'ovaire et à la substance corticale des capsules surrénales. Abelous et Soula ont attribué aussi une fonction cholestérinogène à la rate, mais cette opinion n'est pas admise par Colombiez et Grigaut.

La cholestérolémie subit des variations physiologiques et pathologiques. L'hypercholestérolémie s'observe chez la femme au cours de la grossesse. Gonalous a montré qu'à chaque cycle menstruel

s'associait une hypercholestérolémie transitoire. De même une alimentation riche en corps azotés et en graisses produit une augmentation du cholestérol sanguin.

Au cours des infections, et en particulier au moment de la convalescence, surtout dans la fièvre typhoïde et la scarlatine, le taux du cholestérol sanguin augmente. D'après Grigaut, la courbe cholestérolémique dans l'infection est jusqu'à un certain point proportionnelle à la courbe thermique, dont elle suit l'évolution, mais les deux courbes s'inscrivent en sens inverse et s'entrecroisent au moment de la défervescence.

L'hypercholestérolémie s'observe encore chez les graveleux et chez les goutteux; il n'y a donc rien d'étonnant à ce que ces affections s'associent souvent.

Chez nos malades grands éthyliques avec cirrhose du foie, nous avons pratiqué le dosage du cholestérol dans le sang. Nous avons pensé qu'une diminution de ce cholestérol sanguin pourrait expliquer la rareté de la lithiase biliaire chez eux. Mais contrairement à certains auteurs qui ont prétendu que le taux du cholestérol serait diminué chez les malades atteints de cirrhose alcoolique du foie, nous l'avons trouvé, chez nos malades, normal et même au-dessus de la normale.

Sur 26 cirrhotiques dont nous avons fait le dosage du cholestérol dans le sang, nous avons trouvé 21 fois un taux qui oscillait entre 1,30 et 1,80 ‰,

3 fois un taux supérieur à 2 ‰ et seulement 2 fois un taux inférieur à 1 ‰. En somme nous avons trouvé le taux du cholestérol diminué dans le sang seulement dans 7,7 % des cas, ce qui ne correspond pas à ce que nous pensions trouver pour expliquer notre constatation clinique.

Une autre pathogénie qu'on pourrait invoquer pour expliquer la rareté de la lithiase biliaire chez les cirrhotiques alcooliques, est que l'alcool serait dans une certaine mesure un solvant du cholestérol, et que celui-ci aurait donc plus de difficulté à se précipiter et à donner naissance à des calculs dans la vésicule. C'est cette pathogénie qu'invoque notre maître le Dr Dufour pour expliquer la rareté de la lithiase biliaire chez les éthyliques avec cirrhose du foie.

Nous allons donc étudier d'abord les propriétés du cholestérol, le mécanisme de sa précipitation, et enfin voir comment l'alcool ingéré arrive au niveau du foie et de la vésicule biliaire.

Le cholestérol est une substance dont la constitution chimique est mal connue ; on sait seulement qu'il est un alcool secondaire. Il est absolument insoluble dans l'eau, dans les acides étendus et dans les alcalis. Il se dissout facilement dans l'alcool fort à chaud, dans l'acétone, dans l'éther, dans le xylol et dans le chloroforme. Lorsque dans une solution de cholestérol et de chloroforme on ajoute deux gouttes d'anhydride acétique pure et une goutte d'acide sulfurique pur, il apparaît une belle

fluorescence verte caractéristique ; c'est la réaction de Liebermann.

Le cholestérol entre dans la constitution de la plus grande part des calculs biliaires. On le trouve dans la composition des calculs dits de cholestérol pur, mais qui en réalité ne sont pas constitués exclusivement par du cholestérol. D'après Aschoff et Bacmeister ils sont formés d'un cholestérol cristallisé, disposés en travées rayonnantes, entre lesquelles se trouvent de petits dépôts de sels de chaux et de pigments biliaires, le tout inclus dans une fine trame constituée par une matière albuminoïde.

On trouve encore le cholestérol dans les calculs mixtes, qui sont de beaucoup les plus fréquents, et où à côté du cholestérol on trouve en proportions variables, des pigments biliaires, des sels de chaux et des albumines, en assez grande proportion (Acyma).

Examinons maintenant les facteurs qui interviennent dans la précipitation du cholestérol et à la formation des calculs biliaires.

La stagnation biliaire, la gêne à l'écoulement de la bile peut aider à la précipitation des calculs ; d'autant plus que, comme on le sait, la bile normalement se concentre dans la vésicule.

L'infection locale a été principalement défendue par Naunyn et en France par Gilbert et ses élèves, Dominici et L. Fournier. Des microbes sont éliminés par les voies biliaires avec une extrême rapidité. La moindre infection générale, d'après Lemierre et

Abrami, est suivie de ce rejet bactérien. La seule action des microbes sur les parois de la vésicule et des canaux biliaires suffit à mettre en liberté des substances nécessaires à la précipitation du cholestérol.

Cette théorie s'appuyait sur la notion de la fièvre typhoïde, ou d'une infection aiguë dans les antécédents des lithiasiques et sur la présence des microbes au centre des calculs biliaires.

Chauffard avec Guy Laroche et Grigant nous ont fait connaître l'importance de la cholestérolémie. Lorsque la cholélithiase évolue, les malades sont toujours des hypercholestérolémiques. L'augmentation du cholestérol sanguin est une des conditions pathogéniques constantes de la lithiase biliaire. Cette hypercholestérolémie a souvent comme conséquence une augmentation du cholestérol vésiculaire (analyses de Mac Nee faites dans le laboratoire d'Aschoff).

Pour Grigant c'est la cellule hépatique qui puise le cholestérol dans le sang et le rejette dans la bile, mais en transformant une partie en acide cholalique. Ce corps forme le noyau chimique des acides biliaires, qui sont constitués par l'adjonction à ce radical cholalique de la taurine ou du glycocolle. Si l'acide cholalique provient de la transformation du cholestérol par le foie, l'hypercholestérolémie des lithiasiques doit avoir pour corrolaire une diminution des sels biliaires dans l'organisme. Il arrive ainsi à concevoir la pathogénie de la lithiase biliaire

de la façon suivante : il y a d'abord par une insuffisance hépatique très limitée, une hypogénèse de sels biliaires, qui sont les principaux agents de la solubilisation du cholestérol dans la bile. Puis, il y a rétention cholestérolémique dans le sérum, hypercholestérolémie biliaire et tendance à la précipitation de ce cholestérol en excès et insuffisamment maintenu en dissolution dans la cavité vésiculaire. Ainsi pour Grigant, la lithiasé biliaire aseptique a pour condition, une forme spéciale de l'insuffisance hépatique.

Enfin, les notions nouvelles sur les milieux colloïdaux sont venues apporter des précisions sur le mode de précipitation du cholestérol. Porges et Neubauer ont montré en 1907 que ce corps est dans la bile à l'état d'émulsion colloïdale. Les recherches faites ultérieurement ont établi que la solution colloïdale de cholestérol, que représente la bile, peut être précipitée sous différentes influences locales, dont l'infection du conduit est peut-être la principale. Mais au point de départ de ce déséquilibre colloïdal, favorisant la précipitation, il y aurait un trouble même de la cellule hépatique, consistant d'après Chauffard et Grigant en une insuffisance cholaligénique.

Maintenant que nous connaissons les facteurs qui interviennent dans la précipitation du cholestérol, voyons enfin comment l'alcool ingéré arrive au niveau du foie et de la vésicule biliaire.

L'alcool qui pénètre dans l'organisme par le tube

digestif, arrive dans l'estomac et l'intestin où il est absorbé par la muqueuse. De là il passe dans la veine porte et arrive au foie où il se localise avec prédilection. Sous son influence, la fonction biliaire est tout d'abord exagérée, mais à la longue elle se ralentit, par suite des altérations parenchymateuses et interstitielles qu'il produit.

Après avoir traversé le foie, l'alcool est versé dans la circulation générale et se répand dans tout l'organisme.

Le passage de l'alcool dans les sécrétions a été nettement établi par les recherches expérimentales de Nicloux. Il a démontré que l'alcool passe dans le lait non seulement à la suite d'excès, mais quelle que soit la quantité d'alcool ingérée, grande ou petite. De même il a démontré le passage de l'alcool dans la bile où il trouve un pourcentage d'alcool de 0 cmc. 60 %, le pourcentage de l'alcool dans le sang étant à ce moment de 0 cmc. 54 %.

Enfin les expériences de Gréhant nous ont montré que l'alcool ingéré persiste assez longtemps dans l'organisme. Ce physiologiste introduisit par une sonde, dans l'estomac d'un chien, une quantité d'alcool dilué à 10 %, correspondant à 5 cmc. par kilo d'animal. Des prises de sang furent effectuées toutes les 30 minutes et on constata que l'alcool ne disparaissait complètement du sang des chiens intoxiqués qu'après la 23^e heure. Un chiffre analogue a été fourni par l'analyse du sang de l'homme après

absorption d'une quantité équivalente d'alcool sous forme de bière et d'eau-de-vie.

Nous pouvons donc supposer que chez les grands éthyliques avec cirrhose du foie, l'alcool se trouve d'une façon permanente dans leur vésicule biliaire, et qu'il pourrait dans une certaine mesure être un solvant du cholestérol biliaire, qui est à l'état d'émulsion colloïdale, donc s'opposer à sa précipitation et à la formation des calculs.

ÉTUDE DES CAS PERSONNELS

Dans les deux dernières années trente cinq malades atteints de cirrhose alcoolique du foie ont été hospitalisés dans le service du D^r Dufour, à l'hôpital Broussais. Nous même, nous avons pu examiner quelques-uns de ces malades.

L'autopsie a pu être pratiquée dans 17 cas. Elle nous a montré une vésicule biliaire sans calculs, sauf dans un seul cas où nous en avons trouvés deux très petits. Il s'agissait d'une femme de 52 ans, qui présentait tous les signes d'une cirrhose alcoolique typique, avec gros foie, grosse rate, ascite, et un ictère terminal. L'examen du sang avait montré une réaction de Bordet Wassermann négative, et le dosage du cholestérol un taux de 1 gr. 25 %.

Elle n'avait présenté aucun antécédent lithiasique. A l'autopsie nous avons trouvé un gros foie, dont la nature cirrhotique était évidente, et dans la vésicule biliaire deux tout petits calculs à facettes (bien qu'il n'y en avait que deux).

Dans tous les autres cas, l'autopsie nous a montré une vésicule sans calculs.

Chez tous nos malades, cirrhotiques décédés et autopsiés, ou cirrhotiques ayant quitté le service

après un séjour plus ou moins long, nous avons recherché dans leurs antécédents une histoire de lithiasé biliaire, en insistant surtout sur l'existence d'une colique hépatique. Nous n'avons jamais rien trouvé

Nos malades n'ont jamais eu de coliques hépatiques. Dans leur passé pathologique nous n'avons pas trouvé de douleurs dans l'hypochondre droit, survenant par crises, trois à quatre heures après le repas, irradiant en haut vers l'épaule droite et s'accompagnant de vomissements bilieux ou muqueux et de la fièvre.

Nous avons de même cherché dans les antécédents de nos cirrhotiques l'existence d'un ictère lithiasique survenant à la suite des crises douloureuses de l'hypochondre droit. Mais ici encore, nos investigations sont restées négatives. En dehors des ictères terminaux et de ceux survenant au cours de l'évolution même de la cirrhose, par hépatite probablement, nos malades n'ont jamais eu la jaunisse.

Chez tous ces malades, atteints de cirrhose du foie, nous avons cherché systématiquement les signes cliniques de l'intoxication chronique par l'alcool.

Dans certains cas le malade nous avouait lui-même l'intempérance, en nous précisant même la qualité et la quantité d'alcool qu'il ingérait par jour. Dans les autres cas il a fallu nous contenter seulement des signes cliniques d'éthylisme. Nous avons ainsi recherché : les cauchemars avec zoopsie, les rêves

professionnels; les troubles sensitifs : fourmillements dans les extrémités, crampes dans les mollets; le tremblement des doigts, le malade ayant le bras tendu et les doigts écartés, le tremblement de la langue.

Parmi les troubles digestifs nous avons recherché : la diminution de l'appétit, les digestions lentes, pénibles, avec sensation de lourdeur, de chaleur dans l'estomac, avec des renvois acides, des pyrosis. De même très souvent nous avons trouvé des pituites matinales, avec des nausées, des vertiges et puis des vomissements d'un liquide blanc, filant, visqueux accompagné ou non de bile.

Enfin dans quelques cas, ces malades présentaient en plus les signes d'une polynévrite alcoolique avec abolition des réflexes achyléens et rotuliens, d'un ou des deux côtés, avec paralysie des muscles extenseurs de la jambe et atrophie des mollets.

Une seule de nos cirrhotiques n'était pas éthylique et ne présentait aucun signe clinique d'alcoolisme : ni cauchemars, ni tremblement, ni pituites matinales. Elle digérait bien et disait être très sobre. Mais en échange, elle était syphilitique et avait un Wassermann positif. Cette malade avait une cirrhose du foie. Son foie était augmenté de volume et d'une consistance dure. Elle avait une grosse rate et de l'ascite. Dans ses antécédents on trouvait des douleurs dans l'hypochondre droit, douleurs très anciennes et qui étaient peut-être des coliques hépatiques. A l'autopsie nous avons trouvé

une cirrhose avec un gros foie, silex, une grosse rate, et dans la vésicule biliaire un calcul pigmentaire. C'était donc probablement une cirrhose spécifique. En tout cas l'alcool ne semblait y avoir joué aucun rôle. Elle sort donc du cadre de notre travail, et c'est pour ça que nous ne l'avons pas comprise dans notre statistique.

La réaction de Bordet-Wassermann a été recherchée dans le sang de 21 de nos malades, tous de grands éthyliques. Nous l'avons trouvée 12 fois négative, 7 fois positive et 2 fois faiblement positive. Il faut noter que la seule malade, cirrhotique et alcoolique, qui présentait deux petits calculs dans la vésicule biliaire, avait un Wassermann négatif.

SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE DES CIRRHOTIQUES

L'état de la pression artérielle dans les cirrhoses alcooliques du foie a été étudié pour la première fois par Ludwig, Gilbert et Garnier. En examinant les cirrhotiques arrivés à la période d'ascite, ces auteurs ont souvent été frappés par la faiblesse du pouls de ces malades et surtout par la diminution de leur pression artérielle.

Nous-mêmes nous avons pris la pression artérielle de nos malades atteints de cirrhose alcoolique du foie et nous avons constaté que dans un grand nombre de cas cette pression est abaissée. Avec le sphygmotensiophone de Vaquez et Laubry, que nous avons employé pour mesurer cette pression artérielle, nous avons trouvé au lieu de 13 ou 14 qui est le chiffre de la pression normale, des nombres inférieurs. Cet abaissement est souvent peu marqué. Nous avons en général trouvé des chiffres oscillant entre 10 et 12. Dans quelques cas seulement nous avons trouvé des chiffres beaucoup plus bas. Dans d'autres cas nous avons trouvé des chiffres normaux et même au-dessus de la normale. Mais ces malades n'étaient probablement pas des cirrhotiques purs.

Cet abaissement de la pression artérielle, quand il est constaté à la période terminale d'une cirrhose peut être mis sur le compte de la dépression générale de l'organisme. Mais chez nos malades, il existait déjà à une période où l'état général était encore satisfaisant.

L'abaissement de la tension artérielle coexistait presque toujours avec une ascite, et souvent une ascite abondante.

Nous allons rechercher maintenant quelle est la physiologie pathologique de ce symptôme, et voir par quel mécanisme la cirrhose alcoolique du foie amène un abaissement de la pression artérielle.

Pour Gilbert et Garnier, la pression du sang dans les artères dépend de trois facteurs : de la force impulsive du cœur, de la résistance opposée par les petits vaisseaux, et enfin de la masse sanguine, de la quantité de sang contenue dans les artères.

Toute modification de l'un de ces facteurs amènera à sa suite un changement dans l'état de la pression artérielle, et inversement, on peut dire que, quand la pression artérielle se trouve modifiée, c'est que l'un de ces facteurs est changé. Quel est donc le facteur sur lequel influence la cirrhose ? Pour ces auteurs ce n'est pas l'action impulsive du cœur qui est diminuée, parce que les cirrhotiques n'étaient pas encore arrivés — au moment où on a pris leur pression artérielle — à la période de cachexie, et que le cœur paraissait se contracter encore bien. Du côté des petits vaisseaux, il ne semblait

pas non plus y avoir de modifications ; d'ailleurs il aurait fallu admettre l'élargissement de leur calibre pour expliquer l'abaissement de la pression artérielle, c'est-à-dire une vaso-dilatation généralisée, fait qui n'a jamais été observé.

Il ne leur restait donc qu'à invoquer une seule cause : la diminution de l'afflux du sang dans le système artériel. Or cette diminution existe réellement, et elle est capable de provoquer l'abaissement de la pression artérielle.

Gilbert et Garnier expliquent donc l'abaissement de la pression artérielle au cours des cirrhoses alcooliques du foie, de la façon suivante : c'est autour des branches de la veine-porte que le tissu scléreux est le plus abondant. Les rameaux veineux sont englobés par la sclérose qui les étouffe, les oblitère, empêchant ainsi le passage du sang. De leur côté, les rameaux sus-hépatiques sont eux-mêmes intéressés ; la cirrhose est biveineuse, et la gêne apportée à la circulation porte dans le foie se trouve ainsi élevée à son maximum. Le sang qui afflue constamment dans la veine-porte se trouve donc obligé de se frayer une voie ailleurs. Il cherche alors à regagner la circulation générale par des canaux détournés ; c'est ce qui donne lieu à la dilatation de toutes les voies anastomotiques portocaves, se traduisant cliniquement par l'apparition des hémorroïdes, la dilatation des veines sous-cutanées abdominales, enfin par les varices œsophagiennes. Plus tard, quand l'oblitération des ramus-

cules veineux intra-hépatiques devient de plus en plus complète, ces voies anastomotiques ne suffisent plus à assurer le retour du sang dans la veine cave ; la pression augmente dans le système porte, le sérum sanguin transsude dans le péritoine et l'ascite apparaît. L'ascite est donc produite au dépens du sang lui-même. La quantité de sang qui arrive au cœur à chaque diastole se trouve diminuée de la quantité de sérum qui a passé dans le péritoine. L'afflux sanguin au cœur, et par la suite au système artériel, se trouve donc diminué, et la condition nécessaire pour produire l'abaissement de la pression artérielle est réalisée.

Pour confirmer leur théorie, ces auteurs ont cherché à réaliser expérimentalement, chez les animaux, les conditions mécaniques engendrées par le développement du tissu scléreux dans le foie. Ils ont repris les expériences qui avaient déjà été faites en 1873 par Ludwig et Thiry. Par la ligature de la veine-porte chez les animaux, ils ont obtenu la suppression totale de l'arrivée du sang porte dans la circulation générale et ils ont noté ce que devient la pression artérielle.

L'animal choisi était le lapin, chez lequel on trouve facilement la veine-porte. Il n'était pas anesthésié, ce qui est important, les différents agents anesthésiques ayant une action marquée sur la pression artérielle. Pour transmettre et inscrire en même temps les changements de pression ils se sont servis d'un manomètre métallique de Marey.

Enfin l'interruption au cours du sang dans la veine-porte était obtenue au moyen d'une pince à forcipressure qui pouvait être à volonté appliquée sur la veine ou enlevée. L'animal laparotomisé et la veine-porte attirée près de la plaie, on inscrivait d'abord la pression artérielle normale du lapin prise au niveau de la carotide, puis on appliquait la pince sur la veine, pendant qu'un aide marquait d'un trait sur le cylindre enregistreur le moment précis où la pince était appliquée ; on notait alors la hauteur de la colonne de mercure. De même quand on enlevait la pince, l'aide marquait sur le tracé le moment exact où on la retirait.

En opérant ainsi ils ont pu se rendre compte que chaque fois que la pince était mise sur la veine et interrompait totalement le cours du sang, la pression artérielle s'abaissait. Cet abaissement était d'ailleurs variable dans des limites assez considérables : seulement 5 à 10 millimètres ou au contraire 2 à 4 centimètres de mercure. Cette chute ne se faisait pas brusquement en général, mais peu à peu, et on voyait sur le tracé la ligne atteindre lentement son point le plus déclive et s'y maintenir ensuite. Au contraire, quand on retirait la pince, la pression remontait d'une manière beaucoup plus rapide, mais souvent elle n'atteignait pas le niveau antérieur, et elle restait abaissée. Si on remplaçait de nouveau la pince on voyait les mêmes phénomènes se reproduire.

Il ressort de ces expériences que la suppression

de l'arrivée du sang porte dans la veine cave, entraîne un abaissement notable de la pression artérielle. Cette suppression totale n'existe pas dans les cirrhoses, et une certaine partie du sang passe toujours par les anastomoses, car l'oblitération des rameaux-portes du foie n'est jamais absolue.

Mais on peut supposer qu'il n'y a qu'une différence de degré entre ce qui se passe chez l'homme et ce qu'on réalise chez l'animal expérimentalement, et que, par conséquent, l'abaissement de la pression artérielle reconnaît la même cause dans les deux cas.

Pour expliquer les cas où nous avons trouvé une pression artérielle normale ou élevée, nous allons considérer, comme l'a fait P. Carnot, deux types des malades atteints de cirrhose alcoolique du foie.

Dans un premier type il s'agit de cirrhotiques qui ont une pression artérielle abaissée, 10 à 13 cm. de mercure au sphygmotensiomètre, et qui présentent en outre, d'après Carnot, un petit cœur, conséquence de cette hypotension.

Dans un deuxième type il s'agit encore de cirrhotiques, mais avec une pression artérielle normale ou supérieure à la normale, dépassant 15 cm. de mercure, atteignant parfois 20 cm. Leur cœur ne serait pas petit ; il est normal ou même hypertrophié (Carnot). Chez ces malades il y a généralement des artères indurées, en tuyau de pipe, et il y a même parfois, assez rarement d'ailleurs, coexistence de néphrite chronique. Dans ces cas, il s'agit

bien des cirrhoses alcooliques du foie, mais développées chez un scléreux, chez un artériel, chez un rénal ou un cardiaque. Et ce sont ces facteurs qui ont modifié le caractère de la pression artérielle des malades atteints de cirrhose alcoolique du foie pure,

OBSERVATIONS

Observations des malades atteints de cirrhose alcoolique du foie, avec autopsies.

OBSERVATION I. — M. Ber... P., 57 ans, entre dans le service du Dr Dufour le 20 mars 1931 pour augmentation du volume de l'abdomen, œdèmes des membres inférieurs, de la dyspepsie et des palpitations.

C'est un ancien colonial (Madagascar), entaché de paludisme, et la dernière crise date seulement de 2 mois et demi.

Il nie toute spécificité, et n'a jamais eu des coliques hépatiques.

Marié, sa femme et ses enfants sont bien portants.

Il est éthylique et avoue son intempérance (3 litres de vin rouge par jour).

Son faciès est animé, les yeux sont brillants, il présente des cauchemars avec zoopsie, du tremblement des doigts et des douleurs gastriques. L'appétit semble conservé. Pas de pituites matinales. Le malade a eu souvent des épistaxis et du mélæna mais jamais d'hématémèse.

A l'examen on trouve des varicosités des pommettes et du subictère des conjonctives.

Le thorax est amaigri et l'abdomen distendu par l'ascite,

présente une circulation veineuse collatérale surtout sous-ombilicale.

L'ombilic est déplié.

Les flancs sont mats, et cette matité est variable selon les positions du malade.

La région péri-ombilicale est sonore.

On perçoit la sensation de flot.

Les membres inférieurs sont très œdématisés. L'œdème est blanc, mou, garde le godet et donne aux membres une forme conique.

Le foie est difficile à examiner à cause de l'abondance de l'ascite. Il ne paraît pas augmenté de volume.

La rate est percutable.

Le système nerveux est normal : les réflexes tendineux existent ; pas de signe de Babinsky, ni d'Argyll.

Les poumons sont normaux.

Au cœur les bruits sont sourds.

La pression artérielle est de 12 1/2 — 6 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 50 ‰.

Dans les urines : pas de sucre, par d'albumine.

Pendant son premier séjour à l'hôpital, l'ascite a été ponctionnée 5 fois et on lui a retiré 7 litres chaque fois. Il sort le 29 mai 1931, pour revenir le 5 juin 1931.

Pendant son 2^e séjour on lui a fait 9 ponctions de 10 à 12 litres chacune.

Il ressort le 12 septembre 1931, mais revient 6 jours après. On lui fait encore une dernière ponction de 7 litres et il meurt le 23 septembre 1931.

A l'autopsie : on trouve du liquide d'ascite dans l'abdomen.

Le foie est clouté. Sa consistance est dure. Il crie sous le

couteau, et la tranche est nette. On voit sur celle-ci les anneaux de substance fibreuse encerclant des petits îlots de substance hépatique. Sur sa face postérieure on trouve un petit kyste calcifié.

Le foie pèse 1.450 gr.

Dans la vésicule biliaire on ne trouve pas de calculs.

La rate est grosse. Elle pèse 370 gr.

Les poumons sont congestionnés.

Sur l'intestin et le péritoine, on constate des masses pigmentées et ardoisées.

OBSERVATION II. — M^{me} Va... G., blanchisseuse, âgée de 66 ans entre dans le service pour de la dyspnée et une gêne de la marche. En plus elle se plaint de l'augmentation du volume de l'abdomen, surtout marquée depuis 6 mois, et des œdèmes des membres inférieurs.

Dans ses antécédents rien à signaler, sinon qu'elle n'a jamais eu de coliques hépatiques.

Elle n'a pas d'enfants et n'a jamais fait de fausses couches.

La malade présente des signes marqués d'éthylisme : cauchemars, pituites matinales, tremblement des doigts, douleurs à la pression des masses musculaires des mollets.

Elle boit 2 litres de vin par jour et 4 à 5 verres d'absinthe.

A l'examen de l'abdomen on trouve tous les signes d'une ascite libre : matité dans les flancs, mobile avec les positions de la malade, sonorité péri-ombilicale, sensation de flot.

Il y a une circulation veineuse collatérale et des hémorroïdes.

Le foie est palpable. Il est augmenté de volume, il est dur et présente le phénomène du glaçon. La matité splénique est difficile à préciser à cause de l'abondance de l'ascite.

Les membres inférieurs sont œdématisés, et l'œdème garde le godet.

Les réflexes achyléens et rotuliens existent.

Pas de Babinsky.

Les pupilles sont en myosis, égales, la gauche un peu irrégulière, et réagissent normalement à la lumière.

Les poumons sont normaux.

Il n'y a rien au cœur, et la pression artérielle est de 10 — 4 1/2 au Vaguez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 60 ‰.

L'urée sanguine est de 0,25 ‰.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

La malade a fait 2 séjours à l'hôpital et elle est morte dans le coma et avec un ictère terminal le 9 janvier 1932.

A l'autopsie : on trouve du liquide dans l'abdomen.

Le foie présente un aspect cirrhotique typique. Il est granuleux, il est gros et pèse 2.100 gr. Dans la vésicule biliaire on ne trouve pas de calculs.

La rate est diffluente et elle pèse 270 gr. Il y a de la périsplénite.

Le rein droit est atrophié ; le gauche est hypertrophié et présente de la dégénérescence graisseuse.

Les poumons sont congestionnés.

Les autres organes sont normaux.

OBSERVATION III. — Mme Mar..., âgée de 52 ans, relieuse, entre dans le service du Dr Dufour, pour augmentation du volume de l'abdomen et un léger ictère des conjonctives.

Dans ses antécédents rien à signaler. Elle n'a jamais eu de colique hépatiques.

La malade est une éthylique. Elle a du tremblement des doigts, des douleurs à la pression des masses musculaires du mollet, des pituites le matin et souvent des cauchemars et des rêves professionnels.

A l'examen on trouve un abdomen distendu par du liquide. Les flancs sont mats, et cette matité varie avec les positions de la malade. La région péri-ombilicale est sonore. On perçoit faiblement la sensation de flot.

Le foie est douloureux. Il paraît augmenté de volume.

L'ictère est peu intense, et surtout marqué aux conjonctives.

La rate est perceptible.

Les poumons sont normaux.

Les réflexes tendineux et pupillaires existent.

La tension artérielle est à 14 — 6 au Vaquez.

Un Wassermann fait dans le sang est négatif.

La cholestérolémie est de 1 gr. 25 ‰.

Dans les urines : pas de sucre, pas d'albumine.

La malade est décédée le 3 décembre 1931.

A l'autopsie : on trouve un gros foie qui présente un aspect cirrhotique des plus nets.

Dans la vésicule biliaire on trouve deux petits calculs à facettes.

La rate est augmentée de volume.

OBSERVATION IV. — M^{me} Luc... M..., 46 ans, entre dans le service le 29 mai 1929 pour augmentation du volume de l'abdomen.

Dans ses antécédents on trouve à l'âge de 2 ans, une fracture suivie d'une déviation de la colonne lombaire. Elle n'a pu marcher qu'à l'âge de 7 ans, à l'aide de béquilles.

A 11 ans elle a eu des abcès fistulisés dans l'aîne.

Elle a subi une césarienne mutilatrice en 1909 à Baudeloque.
L'enfant est vivant.

Enfin en 1918 elle a eu la grippe.

On ne trouve pas de coliques hépatiques dans son passé.

Au mois d'octobre dernier, la malade a eu des épistaxis abondants et son abdomen a commencé à augmenter de volume.
Il y a 1 mois elle a eu une hématomérose.

La malade présente des signes d'éthylisme : tremblement des doigts, cauchemars, crampes dans les mollets, pituites matinales.

A l'examen on trouve un abdomen très augmenté de volume. La peau est luisante, tendue. Il existe une circulation veineuse collatérale assez marquée. La région péri-ombilicale est sonore, mais les deux flancs sont mats, et cette matité varie selon les positions de la malade. On perçoit une sensation de flot.

Les membres inférieurs sont œdématisés, et cet œdème blanc et mou, garde le godet.

Le foie est difficile à examiner. A la percussion il ne paraît pas augmenté de volume.

La rate n'est pas perceptible.

Au niveau des poumons : des signes de congestion aux deux bases.

Au cœur : un souffle systolique à la pointe.

La tension artérielle est de 12 — 8 au Vaquez.

La colonne vertébrale est déviée : il y a une gibbosité lombaire très marquée et une lordose compensatrice.

La cholestérolémie est de 0,90 ‰.

Dans les urines : ni sucre, ni albumine.

Pendant son 1^{er} séjour dans le service on lui fait une ponction d'ascite de 3 litres.

Elle sort le 30 juillet 1929, mais revient à plusieurs reprises pour se faire ponctionner.

Son dernier séjour à l'hôpital date du mois de mai 1931 et elle est morte le 4 juillet 1931.

A l'autopsie : on trouve un petit foie, rouge brun, clouté. Il présente l'aspect cirrhotique.

Pas de calculs dans la vésicule biliaire.

La rate est normale.

OBSERVATION V. — M^{me} Mat... J..., chiffonnière, âgée de 55 ans, entre dans le service le 26 septembre 1930 pour de la fatigue, de l'amaigrissement et une augmentation du volume de son abdomen.

Dans ses antécédents on ne trouve pas de coliques hépatiques. Elle n'a jamais eu d'ictère.

La malade est une éthylique avérée. Elle présente des tremblements des doigts, des pituites matinales, des cauchemars la nuit. La pression des masses musculaires du mollet est douloureuse.

A l'examen on remarque des varicosités des pommettes et du subictère des conjonctives.

L'abdomen est ballonné. Il y a une matité dans les flancs, une sonorité péri-ombilicale, mais pas de sensation de flot. L'ascite est libre mais paraît peu abondante. On remarque de même une légère circulation veineuse collatérale.

Le foie est palpable. Le bord inférieur dépasse de 2 travers de doigts les fausses côtes.

La rate est percutable.

Au point de vue digestif : anorexie complète et de la constipation.

Pas d'hémorroïdes.

Au niveau des membres inférieurs : il n'y a pas d'œdème.

Les poumons sont normaux.

Au cœur un souffle systolique à la base.

La tension artérielle est de 11 1/2 — 8 1/2 au Vaquez.

Les réflexes rotuliens et achyléens sont abolis et il existe des troubles de la sensibilité au niveau des membres inférieurs.

Pas de signe de Babinsky.

Les pupilles réagissent bien à la lumière et à la distance.

Un examen de sang a montré un Wassermann positif.

L'autopsie est pratiquée le 20 octobre 1930. On trouve un foie cirrhotique pesant 1.460 gr.

Dans la vésicule biliaire on ne trouve pas de calculs.

La rate est un peu augmentée de volume.

OBSERVATION VI. — M^{me} Sim... M..., 69 ans entre dans le service pour une cirrhose de Laënnec avec ascite et grosse rate. Ethylisme certain.

A l'autopsie: foie cirrhotique; pas de calculs dans la vésicule biliaire.

OBSERVATION VII. — M. Tal... E..., 73 ans présente une cirrhose de Laënnec avec ascite, d'origine éthylique.

Il n'a jamais eu de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 14 — 7 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 40 ‰.

A l'autopsie : foie cirrhotique pesant 920 gr.

Une petite rate (170 gr.).

Pas de calculs dans la vésicule biliaire.

OBSERVATION VIII. — M^{me} Bar... M..., 56 ans, présente une cirrhose éthylique du foie avec œdèmes des membres inférieurs.

Elle n'a jamais eu de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 13 — 9 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 64 ‰.

A l'autopsie : on trouve un foie cirrhotique, granuleux pesant 1.100 gr., une rate de 200 gr. Les reins sont congestionnés, le cœur est flasque.

Dans la vésicule biliaire il n'y a pas de calculs.

OBSERVATION IX. — M. Nan..., âgé de 58 ans, présente une cirrhose hypertrophique avec ascite et d'origine éthylique.

Dans ses antécédents on ne trouve pas de coliques hépatiques.

Il a eu un ictère infectieux.

Rien au cœur. La tension artérielle est de 16 — 8 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 28 ‰.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

A l'autopsie : foie cirrhotique avec une grosse rate.

Pas de calculs dans la vésicule biliaire.

OBSERVATION X. — M^{me} Fea... M..., âgée de 51 ans, présente une cirrhose éthylique avec un gros foie, une légère ascite et un ictère des conjonctives et des téguments. La rate est perceptible.

Pas d'antécédents de colique hépatique.

La cholestérolémie est de 1 gr. 50 ‰.

La tension artérielle 14 — 8 au Vaquez.

Les réflexes achilléens sont abolis.

A l'autopsie : foie clouté, cirrhotique ; rate normale.

Pas de calculs dans la vésicule.

Granulations sur le mésentère.

OBSERVATION XI. — M^{me} Rob..., 47 ans, femme de ménage, présente une cirrhose hypertrophique éthylique avec ascite.

Jamais de coliques hépatiques, ni d'ictère.

La tension artérielle est de 13 1/2 — 9 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 50 ‰.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

A l'autopsie : foie gros, cirrhotique, pas très dur.

La vésicule biliaire est atrophiée mais il n'y a pas de calculs.

OBSERVATION XII. — M^{me} Hen..., 57 ans, marchande de quatre saisons, présente une cirrhose éthylique avec un gros foie. L'ascite est de moyenne abondance. Il y a un léger ictère.

Jamais de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 13 — 7 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 70 ‰.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

A l'autopsie : on trouve un gros foie éthylique, une petite rate et pas de calculs dans la vésicule.

OBSERVATION XIII. — M^{me} Gaff..., 64 ans, entre dans le service avec une cirrhose hypertrophique d'origine éthylique.

Il y a de l'ascite ; pas d'ictère.

Elle n'a jamais eu de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 12 — 8 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 60 ‰.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

A l'autopsie : on trouve un foie cirrhotique pesant 1.240 gr.

et une petite rate dont le poids est de 175 gr. Des îlots blanchâtres, fibrineux sur la plèvre viscérale.

Pas de calculs dans la vésicule biliaire.

OBSERVATION XIV. — M. Jac..., 56 ans, présente une cirrhose hypertrophique du foie de nature éthylique.

A l'autopsie : pas de calculs dans la vésicule biliaire.

OBSERVATION XV. — M. Dien..., 47 ans, présente une cirrhose à gros foie avec ascite.

L'éthylisme est certain. La bacillose est probable.

L'examen des crachats a montré un B. K. positif.

La tension artérielle est de 9 1/2 — 6 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 50 ‰.

Le malade est mort avec une granulée.

A l'autopsie : on trouve un gros foie gras, pesant 1.800 gr., une grosse rate et pas de calculs dans la vésicule biliaire.

OBSERVATION XVI. — M^{me} Vin..., 53 ans, présente une cirrhose alcoolique du foie avec ascite.

Elle a un Wassermann légèrement positif.

Elle fait un ictère terminal.

A l'autopsie : cirrhose du foie typique, avec dégénérescence graisseuse surajoutée.

Pas de calculs dans la vésicule biliaire.

Rate de dimensions normales.

Congestion des bases pulmonaires.

OBSERVATION XVII. — M^{me} Le Tou..., 34 ans, entre dans le service pour une cirrhose avec ascite. Mais elle ne présente aucun signe d'éthylisme.

La malade est spécifique. Elle a présenté des douleurs dans l'hypocondre droit, peut-être des coliques hépatiques.

A l'autopsie : un gros foie, silex, une grosse rate et dans la vésicule un calcul pigmentaire.

OBSERVATION XVIII. — M^{me} Ro..., 54 ans, a été soignée dans le service pour une polynévrite alcoolique, avec abolition des réflexes rotuliens et achyléens, des troubles sensitifs et une atrophie musculaire marquée. En plus elle présentait un gros foie douloureux. Pas d'ascite.

La tension artérielle est de 13 1/2 — 9 1/2 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 86 ‰.

Le Wassermann est négatif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

A l'autopsie : on trouve un gros foie, dont l'aspect cirrhotique n'est pas net. Dans la vésicule biliaire il n'y a pas de calculs.

Observations des malades atteints de cirrhose alcoolique du foie, sans autopsies.

OBSERVATION XIX. — M. Mon... R..., âgé de 40 ans, ciseleur, entre dans le service du D^r Dufour pour des troubles digestifs et des crampes douloureuses dans les jambes.

Les troubles digestifs datent depuis 2 mois. Le malade se plaint d'une diminution de l'appétit, des pesanteurs après les repas, de la diarrhée. Il a des pituites matinales.

Les douleurs qu'il accuse dans les jambes datent de bien plus longtemps, de 3 ans environ. Elles sont plus marquées au niveau de la jambe gauche et se présentent sous forme de crampes très douloureuses, accompagnées de fourmillements.

Dans ses antécédents, en dehors d'une scarlatine, on ne trouve aucune maladie.

Il n'a jamais eu ni de coliques hépatiques, ni de lictère. Il nie toute spécificité, mais est éthylique (boit 3 litres de vin rouge par jour). Il a des cauchemars, des rêves professionnels, et présente un tremblement des doigts et de la langue.

Sa femme est bien portante et n'a jamais fait de fausses couches.

A l'examen on remarque des varicosités des pommettes, mais pas de subictère des conjonctives. Dans la bouche on ne trouve pas des plaques de leucoplasie.

L'abdomen est un peu ballonné. La région péri-ombilicale est sonore, mais les flancs sont mats, et cette matité varie selon les positions du malade. Il y a une légère circulation veineuse collatérale, mais pas d'hémorroïdes.

Le foie paraît petit. On ne le sent pas, et son bord supérieur est abaissé à la percussion.

Il n'a jamais eu d'épistaxis, ni d'hémorragies gingivales.

La rate est percutable sur 4 travers de doigts.

Les poumons sont normaux.

Au cœur il n'y a pas de souffle. La tension artérielle est à 13 1/2 — 8 au Vaquez.

Le membre inférieur droit paraît plus atrophié que le gauche, mais il présente une blessure de guerre à ce membre.

Le malade se plaint de crampes et de fourmillements dans les jambes (surtout la gauche) et la pression des masses musculaires des mollets est très douloureuse.

Les réflexes rotuliens existent des deux côtés. Le réflexe achyléen gauche est aboli, le droit ne peut pas être recherché à cause de la blessure.

Pas de signe de Babinsky, ni d'Argyll. La sensibilité est normale, sauf à gauche où il y a une hypersensibilité au tact et surtout à la piqure.

Dans les urines : pas de sucre, pas d'albumine.

La cholestérolémie est de 1 gr. 125 ‰.

Un Wassermann dans le sang a été négatif.

OBSERVATION XX. — M. Poul... E..., âgé de 68 ans, serrurier, entre dans le service pour l'augmentation du volume de son abdomen et de la dyspnée.

Le début de la maladie remonte à 1 an environ. A ce moment le malade a présenté des douleurs dans les mollets, des douleurs sourdes et continues qui l'ont obligé de cesser son travail. Puis, les jambes ont commencé à enfler.

Il y a un mois seulement depuis que l'abdomen de cet homme a commencé à augmenter de volume. Cette augmentation s'est accompagnée de troubles digestifs et surtout d'une diarrhée intense. Une dyspnée progressivement croissante a obligé le malade de s'aliter.

Dernièrement il a eu quelques épistaxis.

Dans ses antécédents on ne trouve rien de particulier. Pas de spécificité avouée. Il n'a jamais eu de coliques hépatiques ni d'ictère. Mais il est éthylique (boit 2 litres de vin par jour, des apéritifs, du marc). Il présente tous les signes cliniques de l'alcoolisme chronique : rêves professionnels, du tremblement des doigts, des pituites matinales.

Il est marié, et sa femme est suspecte de tuberculose pulmonaire, de même une de ses filles. Les autres enfants sont bien portants.

Sa femme n'a jamais fait de fausses couches.

A l'examen on se trouve en présence d'un malade un peu dyspnéique.

Son abdomen augmenté de volume, est d'une tension moyenne. On trouve une matité à concavité supérieure et mobile avec les positions du malade. Il existe de même une circulation veineuse collatérale sus et sous-ombilicale.

Le foie est augmenté de volume. Il est dur et son bord dépasse de 3 travers de doigts les fausses côtes.

La rate est percutable.

Les poumons et le cœur sont normaux.

La tension artérielle est de 16 — 9 au Vaquez.

Les artères radiales sont indurées.

Les réflexes rotuliens et achyléens sont abolis de deux côtés.

Il y a des douleurs et une amyotrophie des muscles des mollets.

Pas de signe d'Argyll, pas de leucoplasie buccale.

Les urines sont foncées, mais il n'y a ni sucre, ni albumine.

La cholestérolémie est de 1 gr. 65 ‰.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

OBSERVATION XXI. — M. Colm... J., 63 ans, a été soigné dans le service pour une cirrhose éthylique avec ascite. Il présente en outre une hydrocèle droite. Il n'a jamais eu de coliques hépatiques. Sa tension artérielle est de 10 1/2 — 6 et la cholestérolémie de 0,85 ‰.

OBSERVATION XXII. — M. Man..., 49 ans, entre dans le service pour une cirrhose hypertrophique du foie. Il présente des signes évidents d'éthylisme. Les réflexes achyléens sont abolis. Le malade n'a pas d'antécédents lithiasiques.

La tension artérielle est de 12 — 7 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1,60 ‰.

Le Wassermann est positif dans le sang.

OBSERVATION XXIII. — M. Gou..., 53 ans, entre dans le service pour des vertiges et de la céphalée. C'est un ancien spécifique, qui a été traité à l'hôpital Bichat. En plus, éthy-
lisme marqué (4 litres et demi de vin par jour).

On lui trouve un gros foie douloureux et des œdèmes des membres inférieurs. Il n'a jamais eu de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 16 1/2 — 7 1/2 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 2,35 ‰.

OBSERVATION XXIV. — M. Peck..., 64 ans, présente une cirrhose éthylique du foie. Mais il est en plus spécifique.

L'ascite est abondante. Le foie et la rate sont difficiles à examiner.

Il n'a jamais eu de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 13 — 7 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1,30 ‰.

Le Wassermann est positif dans le sang.

OBSERVATION XXV. — M. Lel..., 57 ans, a été soigné longtemps pour une cirrhose hypertrophique du foie avec ascite abondante. Il a eu 19 ponctions d'ascite.

Il présente des signes d'éthylisme.

Il n'a jamais eu de coliques hépatiques.

OBSERVATION XXVI. — M. Darr... Ch., 42 ans, a une cirrhose éthylique hypertrophique. L'abdomen est météorisé,

mais il n'y a pas d'ascite. Les signes de cirrhose sont peu marqués.

Il n'a jamais eu de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 21 — 13 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 2,57 ‰.

OBSERVATION XXVII. — M^{me} Dur..., 50 ans, a été soignée dans le service pour un gros foie éthylique, sans ascite. Elle a du purpura. Dans ses antécédents on trouve un ictère infectieux, mais pas de douleurs de colique hépatique.

Sa tension artérielle est de 11 — 5 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 2 gr. ‰.

OBSERVATION XXVIII. — M^{me} Le Mil..., 56 ans, est éthylique et a été soignée dans le service pour une cirrhose hypertrophique avec ascite qui a été ponctionnée plusieurs fois.

Elle n'a jamais eu de coliques hépatiques.

Son Wassermann dans le sang est négatif.

OBSERVATION XXIX. — M. Dup..., 40 ans, est éthylique et spécifique en même temps. Il a été soigné dans le service pour une cirrhose avec un gros foie. Dans ses antécédents on ne trouve pas de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 13 — 9 au Vaquez.

OBSERVATION XXX. — M^{me} Pic..., 58 ans, blanchisseuse, présente une cirrhose de Laënnec avec ascite abondante et œdèmes des membres inférieurs. Elle est éthylique et dans ses antécédents on ne trouve pas de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 15 1/2 — 8 au Vaquez et il y a albumine dans les urines.

La cholestérolémie est de 1.30 ‰.

OBSERVATION XXXI. — M. Tho... L., 56 ans, a été soigné pour une cirrhose du foie avec ascite, qui a été ponctionnée à plusieurs reprises. On ne sent pas son foie et la rate est perceptible. Il est nettement éthylique et probablement spécifique. Il n'a jamais eu de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 13 — 6 1/2 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1,30 ‰.

OBSERVATION XXXII. — M^{me} Hor... A., 52 ans, entre dans le service pour une cirrhose éthylique. Le foie ne semble pas augmenté de volume. Il y a de l'ascite.

Dans ses antécédents on ne trouve pas de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 19 1/2 — 10 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1,60 ‰.

OBSERVATION XXXIII. — M. Han..., 55 ans. A eu des épistaxis abondants par atteinte hépatique. C'est un grand éthylique. Son foie est douloureux, non augmenté de volume. L'abdomen est météorisé, il y a une légère matité dans les flancs. La rate est perceptible.

Il n'a jamais eu ni de coliques hépatiques, ni d'ictère.

La tension artérielle est de 16 — 10 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1 gr. 80 ‰.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

OBSERVATION XXXIV. — M^{me} Nol..., 46 ans, présente une cirrhose éthylique avec un gros foie et une ascite abondante. N'a jamais eu ni de coliques hépatiques, ni d'ictère.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

OBSERVATION XXXV. — M. Ma..., 48 ans, garçon dans nu bar, présente une cirrhose hypertrophique éthylique, sans ascite et sans ictère. Il ne présente aucun antécédent lithiasique, il n'a jamais eu de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 9 1/2 — 5 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1,50 ‰.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

OBSERVATION XXXVI. — M. Char..., 51 ans, a été soigné pour une cirrhose hypertrophique du foie et œdèmes des membres inférieurs. Il est éthylique et spécifique. Il n'a jamais eu de coliques hépatiques.

La tension artérielle est de 15 1/2 — 7 au Vaquez.

La cholestérolémie est de 1,65 ‰.

Le Wassermann est faiblement positif.

CONCLUSIONS

1^o La lithiase biliaire est très rare chez les grands éthyliques avec cirrhose du foie.

Nos autopsies et nos investigations cliniques, de même que les statistiques des auteurs étrangers le démontrent.

2^o Pour expliquer ce fait on peut invoquer deux pathogénies :

La première : la lithiase biliaire est rare chez les grands éthyliques avec cirrhose du foie parce que le taux du cholestérol sanguin est diminué chez eux.

Or chez un grand nombre de nos cirrhotiques alcooliques nous avons trouvé un taux de cholestérol normal dans le sang.

La deuxième : l'alcool étant dans une certaine mesure un solvant du cholestérol, celui-ci a plus de difficulté de précipiter et de former des calculs biliaires chez les éthyliques avec cirrhose du foie.

3^o La pression artérielle est souvent abaissée chez les malades atteints de cirrhose alcoolique du foie.

Chez ceux d'entre eux, dont la pression est normale ou supérieure à la normale, on pourrait invoquer pour l'expliquer, la coexistence d'une atteinte artérielle, cardiaque ou rénale.

Vu : le Président de la thèse,

CH. ACHARD.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Arthus*. — Chimie physiologique.
2. *Aschoff*. — Zur Frage der Cholesterinbildung in der Gallenblase (Münch. Med. Woch., 1906, n° 38 ; Wien. Med. Woch., 1926, p. 3).
3. *Aschoff et Bacmeister*. — Die cholelithiasis. Iéna, 1909.
4. *Bacmeister*. — Zur Genese der Gallensteine (Münch. Med. Woch., 1908, n° 17).
5. *Carnot(P.)*. — Le petit cœur des cirrhotiques (Progrès méd., janv. 1909).
6. *Chauffard*. — La lithiase biliaire (Rev. gén. de Clin. et Thér., 1908, XXII ; 1 vol. Masson, 1922).
7. *Chauffard, Laroche (Guy) et Grigaut*. — Le taux de la cholestérinémie chez les hépatiques (Comptes rendus de la Soc. de Biol., janv. 1911).
8. *Desgrez*. — Chimie médicale.
9. *Dufour (H.)*. — Grand éthylisme. Cirrhose du foie. Lithiase biliaire (Bull. et Mém. de la Soc. méd. Hôp. Paris, mars 1931).
10. *Duranton (J.)*. — La cholestérine et ses conditions de précipitation. Thèse Paris, 1908.
11. *Fiessinger (N.)*. — Article Lithiase biliaire (Trait. de Path. méd. et de Thér., col. Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix).
12. *Flandin (Ch.)*. — Pathogénie de la lithiase biliaire. Thèse Paris, 1912.
13. *Fournier (L.)*. — Origine microbienne de la lithiase biliaire. Thèse Paris, 1906.

14. *Garnier et Prieur.* — Article Lithiase biliaire (Nouv. Trait. de Méd. col. Roger, Widal, Teissier).
15. *Gérard.* — Solubilité de la cholestérine dans quelques éléments de la bile (Soc. de Biol., 1905, LVIII).
16. *Gilbert.* — Note pour servir à l'histoire de la théorie microbienne de la lithiase biliaire (Arch. gén. de Méd., 1908, p. 257).
17. *Gilbert et Dominici.* — La lithiase biliaire est-elle de nature microbienne ? (Soc. de Biol., 1894, p. 485).
18. *Gilbert et Fournier.* — Pathogénie de la lithiase biliaire (Presse méd., mai 1898).
19. *Gilbert et Garnier.* — De l'abaissement de la tension artérielle dans la cirrhose alcoolique du foie (Soc. de Biol. Paris, janv. 1899).
20. *Gréhant.* — Dosage de l'alcool dans le sang et les tissus (C. R. Acad. des Scienc., nov. 1899).
21. *Joslin (E.-P.).* — The Treatment of Diabetes Mellitus. Philadelphia, Lea et Febiger, 1928 (Ann. Clin. Med., 5-1061, 1926-1927).
22. *Leary (Th.).* — The Therapeutic value of Alcohol (The New England Jour. of Med., vol. 205, July 1931).
23. *Naunyn.* — Referat über cholelithiasis (Münch. Med. Woch., 1898).
24. *Nicloux.* — Recherches expérimentales sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme (C. R. Acad. des Sc., 1900, 1901, 1902 ; Soc. Biol., juin 1900).
25. *Porges et Neubauer.* — Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Lecithin u. cholesterin. (Biochem. Zeitschr., 1907, VII, p. 152).
26. *Rolleston (H.).* — Practitioner, 113-209, 1924.
27. *Rovsing.* — Recherches nouvelles sur la pathogénie de la lithiase biliaire (Acta chirurgica Scandinava, vol. LVI, fasc. III. Traduct. Saint-Cère).
28. *Triboulet et Mignot (R.).* — Article Alcoolisme (Nouv. Trait. de Méd. col. Roger, Widal, Teissier).
29. *Warren (S.).* — The Pathology of Diabetes mellitus. Philadelphia : Lea et Febiger, 1930.

30. *Wilder (R. M.)*. — Trouvailles d'autopsie chez les diabétiques (South. M. J., 19-241, 1926).
31. *Williamson (R. T.)*. — Diabetes mellitus and its treatment (Edimburg et London Y. J. Pentland, 1898, p. 119).
32. *Windle (B. C. A.)*. — Dublin J. M. Sc., 76-112, 1883.

